

A IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA E DETECÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

THE IMPORTANCE OF PHARMACOVIGILANCE AND DETECTION OF ADVERSE REACTIONS TO MEDICINES

Bárbara Mikaela de Andrade e Silva¹, Maria Carolina Gomes de Lima², Thalita Lauanna Gonçalves da Silva Ferreira³

1 Aluna do Curso de Farmácia; 1 Aluna do Curso de Farmácia. 2 Professora Mestre do Curso de Farmácia

Resumo

Introdução: O uso de fármacos é imprescindível para a eficácia de alguns tratamentos médicos, uma vez que eles são usados para diagnosticar, prevenir, curar doenças e aliviar sintomas. Por serem fundamentais para o êxito de vários tratamentos, a sua utilização incorreta pode ser prejudicial a esse processo, além de ameaçar o bem-estar do organismo. Deste modo, a farmacovigilância é um componente vital para a saúde pública, pois desempenha um papel crucial na avaliação e monitoramento da segurança dos medicamentos após sua introdução no mercado, tendo ainda como objetivo prevenir e minimizar eventuais riscos à saúde dos pacientes, como os eventos adversos. **Objetivo:** Revisar a importância da farmacovigilância e suas diversas aplicações. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica tendo como objeto de estudo artigos científicos encontrados através de buscas nas bases de dados: LILACS, MEDLINE e BDENf, além da biblioteca eletrônica SciELO e da biblioteca BVS. **Considerações finais:** Concluiu-se que mesmo que os sistemas regulatórios sejam eficientes para proteger os pacientes, eles sempre dependerão da ativa participação dos profissionais de saúde. Tornando-se claro a necessidade de uma cultura que encoraje a divulgação dos erros, em vez de escondê-los. Portanto, nenhum medicamento é isento de riscos, todos têm efeitos colaterais que necessitam ser balanceados versus os potenciais benefícios. Além disso, os esforços para melhorar os sistemas de relato de eventos adversos devem receber especial atenção de toda a comunidade de profissionais de saúde. Este é o único modo de garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos que os pacientes irão utilizar.

Palavras-Chave: farmacovigilância; efeitos adversos; reações adversas a medicamentos; RAM; fase clínica.

Abstract

Introduction: The use of drugs is essential for the effectiveness of some medical treatments, as they are used to diagnose, prevent, cure diseases and alleviate symptoms. As they are essential for the success of several treatments, their incorrect use can be harmful to this process, in addition to threatening the well-being of the body. Therefore, pharmacovigilance is a vital component for public health, as it plays a crucial role in evaluating and monitoring the safety of medicines after their introduction on the market, with the aim of preventing and minimizing possible risks to the health of patients, such as adverse events. **Objective:** Review the importance of pharmacovigilance and its various applications. **Methodology:** This is a bibliographic review research with the object of study being scientific articles found through searches in the databases: LILACS, MEDLINE and BDENf, in addition to the SciELO electronic library and the VHL library. **final considerations:** It was concluded that even Although regulatory systems are efficient in protecting patients, they will always depend on the active participation of health professionals. The need for a culture that encourages the disclosure of errors, rather than hiding them, becomes clear. Therefore, no medication is risk-free, they all have side effects that need to be balanced against the potential benefits. Furthermore, efforts to improve adverse event reporting systems should receive special attention from the entire healthcare professional community. This is the only way to guarantee the quality and safety of the medicines that patients will use.

Keywords: pharmacovigilance; adverse effects; adverse drug reactions; RAM; clinical phase.

Contato: babbimikaela@gmail.com, maria.gomes@souicesp.com.br, thalita.ferreira@icesp.edu.br

1. Introdução

O uso de fármacos é imprescindível para a eficácia de alguns tratamentos médicos, uma vez que eles são usados para diagnosticar, prevenir, curar doenças e aliviar sintomas. Por serem fundamentais para o êxito de vários tratamentos, a sua utilização incorreta pode ser prejudicial a esse processo, além de ameaçar o bem-estar do organismo (MASTROIANNI et al., 2012).

Deste modo, a farmacovigilância é um componente vital para a saúde pública, pois desempenha um papel crucial na avaliação e monitoramento da segurança dos medicamentos

após sua introdução no mercado, tendo ainda como objetivo prevenir e minimizar eventuais riscos à saúde dos pacientes, como os eventos adversos (ANVISA, 2019).

No contexto atual, a ampla gama de medicamentos disponíveis e as contínuas inovações na indústria farmacêutica demandam uma vigilância sistemática e proativa. A Farmacovigilância além de ser uma prática de monitoramento, é também uma abordagem estratégica para a detecção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos.

A ANVISA, por sua vez, desempenha um papel central no processo da farmacovigilância,

além de ser a responsável, ainda estabelece regulamentações e diretrizes que orientam a coleta e análise de dados relacionados à segurança dos medicamentos (COSTA et al., 2016).

A Farmacovigilância no contexto brasileiro envolve não apenas o papel das autoridades regulatórias, mas também destaca a interação crucial entre profissionais de saúde, pesquisadores e, notavelmente, os próprios usuários de medicamentos. A participação ativa da comunidade médica e dos pacientes no processo de notificação de eventos adversos contribui para um sistema de Farmacovigilância mais robusto e eficiente. (NOBLAT et al., 2017).

A administração de medicamentos, sendo uma prática essencial, não está isenta de desafios. Nesse contexto, as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) surgem como uma preocupação constante, destacando a necessidade urgente de abordagens cuidadosas e proativas na gestão terapêutica. (OLIVEIRA et al., 2014).

A literatura brasileira destaca a relevância da detecção de RAM como um elemento fundamental na gestão da terapia medicamentosa. Em seu trabalho Azevedo et al. (2018) evidencia que a identificação precoce de RAM não apenas promove a segurança do paciente, mas também contribui para a eficácia global do tratamento. Essa compreensão aprofundada das reações adversas não apenas informa as decisões clínicas, mas também permite a adaptação contínua das estratégias terapêuticas (AZEVEDO et al., 2018).

A detecção de RAM assume um papel estratégico nas políticas de saúde pública, a análise sistemática dessas reações subsidia a elaboração de protocolos regulatórios e influencia diretamente na segurança e qualidade dos serviços de saúde. Além disso, a importância dessa detecção se estende às pesquisas conduzidas por agências reguladoras, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (SILVA et al., 2019).

Este presente trabalho tem como objetivo geral revisar a importância da farmacovigilância e suas diversas aplicações.

2. Metodologia

O presente estudo é uma pesquisa de revisão bibliográfica, um instrumento usado para mapear trabalhos publicados sobre o tema "A IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA E DETECÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS". O objeto de estudo são trabalhos publicados a respeito da importância da

farmacovigilância e da detecção de reações adversas com vistas a elaborar uma síntese do conhecimento produzido sobre o assunto.

A coleta de dados foi realizada entre 05 de agosto de 2022 até maio de 2023, feito através de artigos científicos encontrados através de buscas nas bases de dados: LILACS, MEDLINE e BDeInf, além da biblioteca eletrônica SciELO e da biblioteca BVS. Os descritores foram: farmacovigilância; efeitos adversos; reações adversas a medicamentos; RAM; fase clínica.

Iniciou-se então a etapa de leitura objetiva de 30 artigos e dentre eles foram selecionados 20 artigos para que pudesse ser apropriado ao tema e melhor cumprissem o objetivo proposto, informações pertinentes que compõem o presente trabalho.

Com os artigos encontrados, foi realizada uma separação de quais seriam utilizados para introdução, e quais seriam teriam suas informações extraídas para resultados e discussões, gerando um mapeamento das produções científicas elaboradas por meio de uma planilha, com a finalidade de organizar e resumir os focos de cada texto.

A leitura e análise dos estudos pertinentes ao tema permitem criar uma discussão sobre a importância da farmacovigilância e da detecção de reações adversas a medicamentos.

Após a análise dos textos na íntegra, foi realizada uma síntese dos dados, contemplando autores, ano de publicação, objetivos e conclusões. A apresentação dos dados foi realizada de forma descritiva, procedendo-se a categorização dos dados extraídos dos estudos selecionados.

3. Referencial teórico

3.1 Farmacovigilância

A farmacovigilância é uma área da saúde que se concentra em identificar, avaliar e prevenir problemas relacionados ao uso de medicamentos após sua comercialização, tendo como objetivo assegurar a segurança contínua dos medicamentos, analisando eventos adversos e implementando medidas preventivas quando necessário (OMS, 2002).

Os produtos que são questões relevantes para a farmacovigilância, são: reações adversas a medicamentos, eventos adversos causados por desvios da qualidade de medicamentos, inefetividade terapêutica, erros de medicação, uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro, uso abusivo, intoxicações e interações

medicamentosas (ANVISA, 2019).

A farmacovigilância teve seu marco histórico nas décadas de 1960 e 1970, especialmente com o trágico evento relacionado a talidomida, que causou malformações em recém-nascidos. Esse incidente ressalta a urgência de monitorar e relatar eventos adversos a medicamentos. Internacionalmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desempenhou um papel crucial na promoção de práticas de farmacovigilância em escala global (NARANJO et al., 1981).

Para que um novo fármaco possa ser comercializado, ele precisa passar por fases de estudo que comprovam a segurança e eficácia desta nova molécula. Na fase pré-clínica é a fase de descoberta da nova molécula e o registro em órgãos competentes, tendo seus testes realizados em animais e/ou in vitro (BRASIL, 2009).

A fase seguinte é a fase clínica, quando se inicia os testes em seres humanos. Essa fase pode ser dividida em quatro etapas: Fase 1, Fase 2, Fase 3 e Fase 4, conforme mostra a tabela 1:

Tabela 1: Fases de pesquisa clínicas

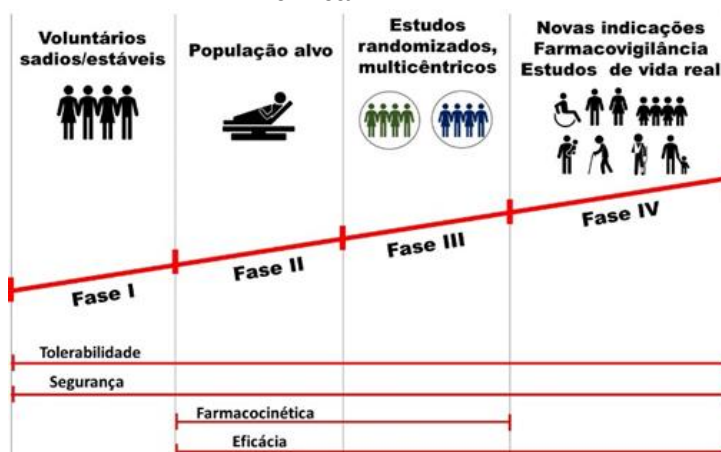
Fase 1	adquirir informações acerca de propriedades farmacológicas e segurança. Pode ser utilizado de 20 a 100 voluntários saudáveis
Fase 2	É dedicada a testar a molécula em determinado grupo de voluntários que apresentem a doença a que o medicamento irá ser proposto (doença alvo). De 100 a 200 voluntários.
Fase 3	fase indispensável para pré aprovação do novo fármaco, com testes em maior número de voluntários, portadores da doença alvo ou não, objetivando determinar

	segurança, eficácia, avaliar reações adversas e interações, avaliando sexo, idade, raça, uso de álcool e outras drogas farmacológicas ou não.
fase 4:	estudos pós comercialização, para verificar novas reações adversas, uso em diferentes doses em diferentes populações, desvios de qualidade, erros de administração, interações com outros fármacos, alimentos e demais substâncias químicas. Essa é a fase que compreende a farmacovigilância, realizada através das agências reguladoras.

Fonte: BOTELHO, 2017

É importante ressaltar que antes do ensaio clínico, o produto deve ter passado por uma fase pré-clínica de desenvolvimento, quando são realizados testes em animais (ANVISA,2019). Uma vez comprovadas a segurança e a eficácia do produto na fase pré-clínica, iniciam-se as pesquisas em seres humanos, conforme é ilustrado na figura 1:

Figura 1: Ilustração das fases de pesquisa clínica



Fonte: ANVISA,2023

Atualmente, o programa nacional de farmacovigilância é coordenado pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos – CNMM, sediado na Gerência de Farmacovigilância – GFARM da Anvisa e membro efetivo do PIMM da OMS (FRENZEL,2016).

3.2 Papel das Agências Regulatórias

As agências regulatórias são organizações cruciais que supervisionam e regulamentam setores específicos, para garantir a conformidade, proteger os consumidores e promover concorrência saudável. Seu papel abrange áreas como regulação econômica, proteção do consumidor, segurança e saúde pública, estímulo à inovação e garantia de conformidade legal. (BALDWIN et al., 2012).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi criada através da Lei nº 9.782/1998 que tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária (SÁ,2019).

Deste modo, os Centros de Informação e Assistência prestam um serviço de orientação desde sua criação em 1960, serviços referentes às condutas clínicas e de suporte nos casos de intoxicação para profissionais e para a população em geral (BRASIL,2010).

3.3 Notificações

A RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, foi a primeira norma específica de farmacovigilância destinada aos Detentores de Registro de Medicamentos de uso humano no Brasil. A partir de sua publicação, a notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos passou a ser compulsória a todos os Detentores do Registro de Medicamentos em território nacional (ANVISA, 2019).

Ademais, essa RDC estabeleceu a inspeção em farmacovigilância e o envio pelos Detentores de Registro de Medicamentos de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância, Planos de Farmacovigilância e Planos de Minimização de Risco (ANVISA,2019).

Deste modo, notificar as reações adversas é informar o acontecimento de eventos adversos, problemas e fatos associados a produtos e serviços. Uma reação adversa muito comum são as

interações medicamentosas que são eventos clínicos em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental que muitas das vezes necessita do uso de antagonistas que impedem a ativação do receptor. Essa prevenção da ativação tem muitos efeitos, pois os antagonistas aumentam a função celular e bloqueiam a ação de uma substância que normalmente diminui a função celular (ANVISA,2023).

No Brasil, podem ser notificados para a Anvisa, as reações adversas e queixas técnicas sobre produtos e serviços relacionados à vigilância sanitária. Notificar é extremamente importante, pois é através da notificação que a agência reguladora poderá tomar as medidas necessárias de proteção e promoção à saúde (BRASIL, 2023).

Atualmente existem dois importantes canais de notificações no Brasil, o NOTIVISA – Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, que poderá ser utilizado mediante cadastro prévio da instituição/ empresa de saúde na qual se encontra vinculado e posterior cadastro do profissional, que terá seu acesso vinculado como notificador (SILVA; OLIVEIRA; MORAIS, 2021).

Caso o profissional não tenha nenhum tipo de vínculo com qualquer instituição/ empresa de saúde, a notificação será feita através de prévio cadastro de profissional liberal. Esse sistema recebe notificações de eventos adversos, queixas técnicas relacionadas a alterações físico-químicas e organolépticas, adulterações, falsificações, problemas de rotulagem e de embalagem, entre outras (PIPER,2019).

Já o VIGIMED é disponibilizado para o público em geral, profissionais de saúde e detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudo, não requer cadastro prévio e pode ser utilizado para notificar reações adversas, erros de medicação, uso abusivo, uso com finalidade off-label (diferente do indicado na bula) e intoxicações (BRASIL, 2023).

As notificações enviadas têm como objetivo apoiar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária na identificação de reações adversas ou efeitos indesejados de medicamentos e outros produtos relacionados à saúde, ampliando o conhecimento sobre seus efeitos e modificando recomendações de uso, se necessário. Além disso, a promoção da proteção da saúde pública pode ser alcançada através da regulamentação dos medicamentos

disponíveis comercialmente no país (FORNASIER, 2018).

3.4 Reações Adversas a Medicamentos (RAM)

Reações adversas a medicamentos (RAM) são efeitos indesejados causados pelo uso de medicamentos. Essas reações podem variar em gravidade e incluem efeitos colaterais, alergias, toxicidade e interações medicamentosas. Fatores de risco como idade, presença de doenças crônicas e uso de vários medicamentos podem aumentar a probabilidade de RAM. A detecção de RAM é feita por meio de sistemas de farmacovigilância, nos quais os profissionais de saúde e pacientes relatam eventos adversos (BITENCOURT, 2018).

Segundo define a Organização Mundial da Saúde (OMS), reação adversa a medicamento (RAM) é “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificação de funções fisiológicas”. Não podendo ser consideradas como reações adversas os efeitos decorrentes após o uso de doses maiores que as habituais, seja de forma acidental ou intencional (VARALLO, MASTROIANNI, 2013).

Rawlins e Thompson classificaram as RAM, de forma que fiquem agrupadas em reações do tipo A (aumentadas) ou previsíveis, geralmente associadas à dose, menos graves e o tratamento pode ser somente reduzir a dose do medicamento. As do tipo B (bizaras), não relacionadas à dose, imprevisíveis ou incomuns e com maior possibilidade de ser grave (PEPE; NOVAES, 2020).

Essa classificação tem sido estendida, criando outros grupos, sendo eles: grupo C (reações dependentes de dose e tempo), D (reações tardias), E (síndromes de retirada) e F (reações que produzem falhas terapêuticas) (COSTA, 2017).

O público mais vulnerável às reações adversas são os idosos que comumente fazem uso de polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos), tornando assim um problema de saúde pública. Na Europa 20% dos idosos solicitam atendimento ambulatorial devido a RAM e entre 10-20% das internações desse grupo de pacientes foram decorrentes de RAM. A RAM é Classificação por tipo, conforme mostra a tabela 2:

Tabela 2: Classificação das reações Adversas a

Medicamentos

Tipo A	Relacionadas: à dose; Mnemônico: Aumentada; Características: Comum, relacionada a um efeito farmacológico da droga, esperada, baixa mortalidade.
Tipo B	Relacionadas: não relacionadas à dose; Mnemônico: Bizarro; Características: Incomum, não relacionada a um efeito farmacológico, inesperada, alta mortalidade.
Tipo C	Relacionadas à dose e ao tempo de uso; Mnemônico: Crônico Características: Incomum, relacionada ao efeito cumulativo do fármaco.
Tipo D	Relacionadas: tempo de uso; Mnemônico: Atraso (do inglês, delayed); Características: Incomum, normalmente relacionados à dose, ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento.
Tipo E	Relacionadas: Abstinência; Mnemônico: Fim do uso (do inglês, end of use); Características: Incomum, ocorre logo após a suspensão do medicamento.
Tipo F	Relacionadas: Falha

	inesperada da terapia Mnemônico: Falha
	Características: Comum, relacionado à dose, frequentemente causado por interações de medicamentos.

Fonte: VARALLO,2023

Os impactos das reações adversas são imprevisíveis e variáveis, podendo ser de intensidade leve e baixa relevância clínica, passando por hospitalizações, incapacitações e até mesmo serem letais conforme mostra a tabela 3 (COSTA,2019).

Tabela 3: Impactos das reações adversas

Gravidade	Leve: causando desconforto, mas geralmente não demandam intervenção médica.
	Moderada: A maioria das vezes requer tratamento, e chega a afetar o bem-estar do paciente.
	Grave: colocando a vida do paciente em risco, necessita de intervenção imediata.
Órgão-alvo	Hepáticas, cutâneas, renais, cardíacas-afetando órgãos específicos.
Tempo de aparição.	Imediata: logo após a administração.
	Tardias: dias, semanas ou meses depois.
Mecanismo de ação	Hipersensibilidade: resposta imunológicas exageradas.
	Toxicidade: devido a

	ingestão excessiva do medicamento.
Manifestação clínica	Gastrointestinais, hematológicas, neurológicas afetam diferentes sistemas do corpo humano
Classificação sistêmica	Cardiovascular, respiratório, SNC, afetam sistemas específicos do corpo

Fonte: COSTA,2019

Discussão

A suspeita de uma reação adversa é suficiente para a notificação, não é necessário que ela seja comprovada para que possa ser notificada (FERREIRA,2018). Quando houver uma suspeita, deve-se proceder de maneira a certificar-se que o paciente fez a ingestão do medicamento conforme prescrito pelo profissional responsável, sendo o medicamento e a dose correta, se a RAM teve início após a ingestão do medicamento, relacionar o tempo entre o início do tratamento e o aparecimento dos primeiros sinais de RAM, em caso de suspeita de RAM, suspender o uso do medicamento em questão e observar a continuidade dos sinais e sintomas (SOUSA,2021).

A gravidade de uma RAM também pode ser utilizada na análise de ocorrência de reações adversas. As reações graves tendem a apresentar manifestações dermatológicas e hematológicas. Todavia, o primeiro passo a ser tomado para se identificar uma suspeita de RAM é diferenciá-la de um erro de medicação, prescrição e administração (PEREIRA, 2023).

No Brasil, a regulação e legislação na área da saúde são estabelecidas por diversas instituições e normativas como a Anvisa, suas normativas e resoluções abrangem desde registro de medicamentos até regulamentações para alimentos e produtos de higiene (ANVISA,2019).

Por fim, o Conselho Nacional de Saúde é responsável por controlar e formular a execução da Política Nacional de Saúde, as suas deliberações e resoluções contribuindo para a definição de diretrizes e normas no sistema de saúde brasileiro (ASSIRI,2018).

5. Considerações finais

Atualmente o mercado tem um arsenal terapêutico cada vez maior contra as várias enfermidades que acometem a humanidade, e de tal arsenal que na maioria das vezes contribui favoravelmente no combate às enfermidades, mas além benefícios, também existem os malefícios pois devido a quantidade de medicamentos existentes aumentam também os registros de casos de pacientes que apresentam RAM's.

Diante desse cenário, a farmacovigilância tem um importante papel, cabendo-lhe identificar, avaliar, compreender e prevenir os efeitos adversos e deve ser implementada, integrando estrategicamente quatro princípios: segurança, eficácia, racionalidade e qualidade no mercado de farmacológico, contribuindo para uma maior

segurança dos usuários de fármacos no Brasil.

Mesmo que os sistemas regulatórios sejam eficientes para proteger os pacientes, eles sempre dependerão da ativa participação dos profissionais de saúde. Tornando-se claro a necessidade de uma cultura que encoraje a divulgação dos erros, em vez de escondê-los.

Portanto, nenhum medicamento é isento de riscos, todos têm efeitos colaterais que necessitam ser balanceados versus os potenciais benefícios. Além disso, os esforços para melhorar os sistemas de relato de eventos adversos devem receber especial atenção de toda a comunidade de profissionais de saúde. Este é o único modo de garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos que os pacientes irão utilizar.

Referências:

Anvisa,2019. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A Anvisa é o novo membro do ICH. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/com-o-inicio-da-reforma-do-ich-a/219201?inheritRedirect=false

Anvisa,2023.Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância Pós- Comercialização. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>

Assiri G et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*, v. 8, n. 5, p. e019101. 2018.

Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html>. Acesso em: 4 dec. 2023.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>. Acesso em 01 outubro 2021.

Bitencourt CR et al. Farmacovigilância de desvios de qualidade na rede pública de saúde. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2018; 9(4):e094.003.

Botelho S et al. Postmarketing safety events relating to new drugs approved in Brazil between 2003 and 2013: a retrospective cohort study. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 57, n. 4, p. 493-499, 2017.

Costa EA et al. Situação sanitária dos medicamentos na atenção básica no Sistema Único de Saúde. *Revista de Saúde Pública*, v. 51, p. 12s, 2017.

Costa JL et al. Analytical quantification, intoxication case series, and pharmacological mechanism of action for N-ethylnorpentylone (N-ethylpentylone or ephylone). *Drug testing and analysis*, v. 11, n. 3, p. 461–471, 2019.

Ferreira CAA et al. Identificação dos potenciais riscos de reações adversas ao carbonato de lítio em um hospital público de Minas Gerais. *Gerais: Revista de Saúde Pública do SUS/MG*, v. 2, n. 1, p. 43-51, 2017.

Fornasier G et al. An historical overview over Pharmacovigilance. *International journal of clinical pharmacy*, v. 40, n. 4, p. 744-747, 2018.

Frenzel W et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, v. 54, n. 11, p. 847, 2016.

Piper BJ et al. Uma avaliação quantitativa e narrativa da Base Farmacológica da Terapêutica de Goodman e Gilman. *Farmácia*, v. 8, n. 1, pág. 1, 2019.

Pepe V, Novaes H. Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, p. e00043019, 2020.

Sá A. Avaliação de plano de farmacovigilância para o registro de medicamentos no Brasil: uma ferramenta proativa de farmacovigilância. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 82f, 2019.

Sousa TJ et al. Medidas de prevenção relacionadas aos eventos adversos na unidade de terapia intensiva. *Saúde Coletiva*, v. 11, n. 65, 2021.

Silva MED; Oliveira AEM; Morais JY. Atribuições do farmacêutico no âmbito hospitalar para promoção da segurança do paciente: revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 13, p. e544101320566-e544101320566, 2021.

Toledo LAK et al. Reações Adversas a Medicamentos em um hospital universitário no Brasil. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 9, n. 1, p. 40-45, 2010.

Varallo FR. Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino. 2010. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/images/datep/Cartilha_Pesquisa_Clinica_2022.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2023.

Varallo FR, Mastroianni PC. *Farmacovigilância: da teoria à prática*. Editora Unesp, 2013.